

## DE4219659

Publication Title:

Bronchial asthma treatment with PAF-antagonist - esp. thieno:triazolo:diazepine deriv., in presence of anticholinergic agent for synergistic effect

Abstract:

Abstract of DE4219659

The use of PAF (platelet activating factor) antagonists (I) and anticholinergics (II) for treatment of bronchial asthma is new. Also claimed are the use of (I) of hetrazepinoid structure in combination with (II) for therapeutic treatment of bronchial asthma; and pharmaceutical compsns. contg. (I) and (II). (I) are thieno (3,2-b)(1,2,4)triazolo (4,3-a)(1,4)diazepine derivs. (or tetracyclic and/or thieno-imidazo- diazepine analogues). USE/ADVANTAGE - Simultaneous use of (I) and (II) for treatment of bronchial asthma gives a dose-dependent, synergistic increase in the anti anaphylactic/antiallergic activity of (I). (I) and (II) may be administered simultaneously by inhalation in the same formulation, e.g. an aerosol. Alternatively, (II) is administered by inhalation and (I) is administered orally or parenterally. The dose of (I) depends on the relative PAF receptor binding affinity; typically the oral dose of WEB 2086 as (I) is 40-2000 (esp. 90-120) mg. The combination of (I) and (II) may also be used for treating other chronic obstructive respiratory tract disorders, e.g. bronchitis. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

-----  
Courtesy of <http://v3.espacenet.com>



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 42 19 659 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**A 61 K 31/55**  
A 61 K 31/445

⑳1 Aktenzeichen: P 42 19 659.0  
⑳2 Anmeldetag: 16. 6. 92  
⑳3 Offenlegungstag: 23. 12. 93

DE 42 19 659 A 1

⑦1 Anmelder:  
Boehringer Ingelheim KG, 55218 Ingelheim, DE

⑦2 Erfinder:  
Heuer, Hubert, Dr.med. Dr., 6501 Schwabenheim, DE

⑤4 Die Verwendung von PAF-Antagonisten in Kombination mit Anticholinergika

⑤7 Die Erfindung betrifft die Verwendung von PAF-Antagonisten in Kombination mit Anticholinergika.

DE 42 19 659 A 1

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von PAF-Antagonisten in Kombination mit Anticholinergika als Arzneimittel — insbesondere zur Behandlung des Asthma bronchiale sowie Arzneimittel enthaltend solche Kombinationen.

Die Verwendung von PAF-Antagonisten zur Therapie des Asthma bronchiale und chronischer Bronchitis ist in verschiedenen Patentanmeldungen beschrieben, so zum Beispiel in den Europäischen Patentanmeldungen 194 416, 254 245 und anderen. Bekannt ist ebenfalls, daß Anticholinergika zur Therapie von chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (insbesondere der chronischen Bronchitis) geeignet sind und klinisch genutzt werden.

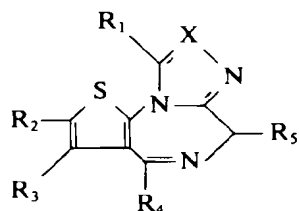
Überraschenderweise wurde gefunden, daß eine gleichzeitige Anwendung von PAF-Antagonisten und Anticholinergika dosisabhängig die antianaphylaktischen/antiallergischen Eigenschaften der PAF-Antagonisten in Tiermodellen überadditiv (synergistisch) verstärkt. Dieser Befund war insofern nicht zu erwarten, da die antianaphylaktischen Eigenschaften von Anticholinergika bis lang nicht in Tierversuchen belegt werden konnten.

Aufgrund der vorliegenden Befunde liegt es nahe, zur Behandlung des Asthma bronchiale ein Arzneimittel vorzuschlagen, das als Wirkstoff eine Kombination aus einem PAF-Antagonisten und mindestens einem Anticholinergikum enthält.

Verbindungen, die als PAF-Antagonisten (PAF = platelet activating factor) Verwendung finden, sind in der Patentliteratur und der fachspezifischen Literatur bekannt, so z. B. in Prostaglandins 35, 781 (1988) oder auch in Handbook of PAF and PAF-Antagonists, Pierre Braquest, 1991 by CRC Press, Inc.

Bekannte PAF-Antagonisten sind beispielsweise L-668750, LG-30435, MK-287, UK 74,505, Y 20411, Y24180, RO 244 736, E 6123, CV 6209, Alprazolam, BN — 50.730, BN — 50.727, BN — 50.766, BN — 54.068, BN — 50.739, BN — 50.726, BN 52.022, BN — 52.021, BN — 52.020, BN — 52.025, BN — 52.115, BN — 52.111, BN — 52.023, BN — 52.024, BN — 50.580, BN — 50.585, Brotizolam, CV 6209, CN — 3988, Diltiazem, E — 6123, E — 5880, F — 1850, FR — 49.175, FR — 90.0452, FR — 10.6969, Kadsurenol, L — 653.150, L — 668.750, L — 652.731, L — 659.989, LG — 50.643, MK — 287, ONO — 6240, PCA — 4248, R — 74.654, RN — 70.727, RO — 244.736, RO — 19 3704, RP — 55.778, RP — 59.227, RP — 55 270, RP — 48 740, RP — 52 770, RU — 45 703, Sch — 37.370, SDZ — 64.412, SM — 10.661, SRI — 63.675, SRI — 441, SRI — 63 119, SRI — 63 072, TCV — 309, Triazolam, UK — 74.505, UR — 10.324, UR — 11.353, Y — 24.180, Y — 20.411, YM — 461, YM 264.

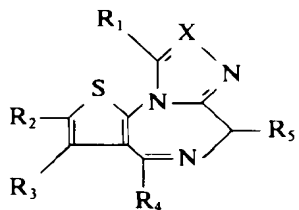
Von Interesse sind auch PAF-Antagonisten hetrazepinoider Struktur, wie z. B. substituierte Hetrazepine der allgemeinen Formel I



verstanden. Sie sind aus dem Stand der Technik bekannt, so z. B. aus den europäischen Patentanmeldungen:

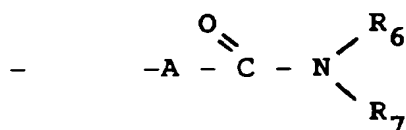
EP-A-0.176.927, EP-A-0.176.928, EP-A-0.176.929, EP-A-0.194.416, EP-A-0.230.942, EP-A-0.240.899, EP-A-0.254.245, EP-A-0.255.028, EP-A-0.268.242, EP-A-0.279.681, EP-A-0.284.359, EP-A-0.291.594, EP-A-0.298.466, EP-A-0.315.698, EP-A-0.320.992, EP-A-0.342.456, EP-A-0.338 992, EP-A-0.328.924, EP-A-0.342.587, EP-A-0.338 993, EP-A-0.367.110, EP-A-0.368.175, EP-A-0.387.613, EP-A-0.407.955, sowie der Europäischen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 91 114 518 und auch aus den deutschen Offenlegungsschriften DE 40 10 361, 40 10 316, 40 15 137, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird, insbesondere auf die in diesen Schriften als bevorzugt und besonders bevorzugt genannten Ausführungsformen.

Von besonderem Interesse sind hierbei Hetrazepine der allgemeinen Formel

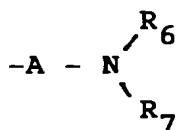


worin

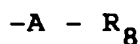
R<sub>1</sub> Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl, die gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann, eine Cyclopropylgruppe, eine Cyclobutylgruppe, eine Cyclopentylgruppe, eine Cyclohexylgruppe, Halogen, bevorzugt Chlor und Brom;  
R<sub>2</sub> einen Rest der Formel



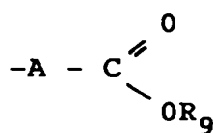
5



10



15



20

worin A eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit n Kohlenstoffatomen, wobei eine der Zahlen 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8

25

R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Phenyl, substituiertes Phenyl, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit 1 bis 10 — bevorzugt 1—4 — Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Phenyl, substituiertes Phenyl, Amino, substituiertes Amino, C<sub>1</sub> bis C<sub>8</sub>bevorzugt C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>-Alkoxy substituiert sein kann;

30

R<sub>6</sub> oder R<sub>7</sub> ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierter, gesättigter oder ungesättigter über ein Kohlenstoffatom oder Stickstoff gebundener 5-, 6- oder 7-gliedriger heterocyclischer Ring;

oder

35

R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierten 5-, 6- oder 7-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei jede weitere Stickstoffatom durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl, substituiert sein kann;

40

R<sub>8</sub> Phenyl, substituiertes Phenyl;

R<sub>9</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl;

R<sub>3</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl;

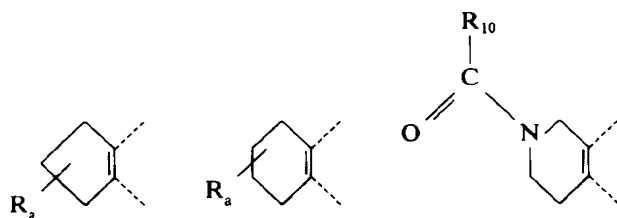
R<sub>4</sub> Phenyl, wobei der Phenylring ein- oder mehrfach, bevorzugt Halogen, Nitro und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann;

45

R<sub>5</sub> Wasserstoff, Hydroxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl, gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert oder

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> bilden zusammen einen ankondensierten fünf- oder sechsgliedrigen Ring der Formel

50

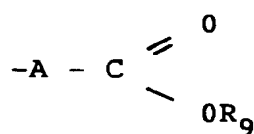
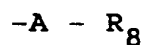
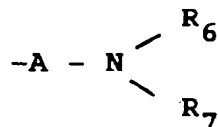
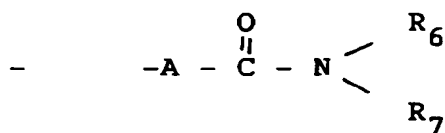


55

worin R<sub>a</sub> einen Rest der Formel

60

65



worin A, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> die zuvor genannte Bedeutung aufweisen und

R<sub>10</sub> C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl oder Cyclopropyl,

R<sub>4</sub> Phenyl, wobei der Phenylring ein- oder mehrfach, bevorzugt Halogen, Nitro und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann;

R<sub>5</sub> Wasserstoff, Hydroxy, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl, gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert bedeutet


und X Stickstoff oder CH bedeuten können.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

**R<sub>1</sub> = Methyl**

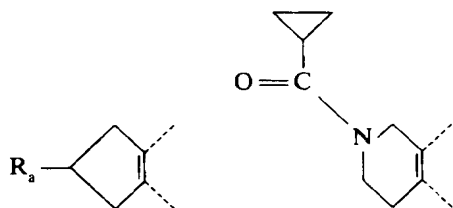
**R<sub>2</sub> = –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>**

**R<sub>2</sub> = –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>**

**R<sub>2</sub> = –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>––iso-Butyl**

R<sub>3</sub> = Wasserstoff, R<sub>5</sub> = Methyl oder Wasserstoff

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammen



mit

R<sub>a</sub> = CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>

besonders bevorzugt ist R<sub>6</sub>/R<sub>7</sub> = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen Morpholinorest bedeuten.

R<sub>5</sub> = Wasserstoff, oder Methyl, X = N

R<sub>4</sub> = ortho Chlorphenyl.

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden beispielsweise genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, iso-Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und Dekanyl.

Als Alkenylgruppen werden beispielsweise oben genannte Alkylgruppen bezeichnet soweit sie mindestens

eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Vinyl (soweit keine unbeständigen Enamine gebildet werden), Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Als Alkynylgruppen werden beispielsweise oben genannte Alkylgruppen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, wie zum Beispiel Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl.

Als Cycloalkylreste mit 3–6 Kohlenstoffatomen werden beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, die durch verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, und/oder Halogen substituiert sein können.

Beispielhaft für substituiertes Phenyl werden genannt: 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Fluormethylphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Bromphenyl, 3-Fluorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Ethylphenyl, 4-Propylphenyl, 4-Isopropylphenyl, 4-Butylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 4-Iso-butylphenyl, 4-Pentylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3-Ethoxyphenyl, 2-Propoxyphenyl, 4-Butoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 3,4, 5-Trimethoxyphenyl, 2-Chlorbenzyl, 2,3-Dichlorbenzyl, 2-Methylbenzyl, 2-Trifluormethylbenzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyl, 2-(2-Chlorphenyl)ethyl,

Beispiele für gegebenenfalls substituierte gesättigte oder ungesättigte heterocyclische 5-, 6- oder 7-gliedrige Ringe bzw. Heteroaryleste sind:

Pyrrol, Pyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 3-Methylpyrrolidin, Piperidin — gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl ein- oder mehrfach substituiert — Piperazin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N–N-Propylpiperazin, N-Benzylpiperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Triazin, 1, 2, 3, 4-Tetrazin, 1, 2, 3, 5-Tetrazin, 1, 2, 4, 5-Tetrazin — wobei die genannten Heterocyclen durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen — bevorzugt Methyl — substituiert sein können;

Als heterocyclische Reste, die über ein Kohlenstoffatom verknüpft sein können, werden beispielsweise Thio-phen, 2-Methylthiophen, Furan, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, Tetrahydrofuran, 2-Hydroxymethylfuran, α-Pyran, γ-Pyran, 1,3-Dioxolan, 1,2-Oxathiolan, 1,2-Oxathiepan, Tetrahydropyran, Thiolan, 1,3-Dithian, 1,3-Dithiolan, 1,3-Dithiolen, genannt, wobei der Heterocyclen durch C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann.

Als Heterocyclen im Rahmen der zuvor angegebenen Definition steht im allgemeinen auch für einen 5- bis 6-gliedrigen Ring, der als Heteroatome Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff enthalten kann, wie zum Beispiel Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolyl, Chinoxalyl, Thiozolyl, Benzothiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Benzooxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Pyrazolyl und Indolyl genannt.

Die oben beschriebenen PAF-Antagonisten eignen sich für die Anwendung gemäß der Erfindung. Hervorzuheben ist die Verwendung von 4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-[3(4-morpholinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (WEB 2086)(I); 6-(2-Chlorphenyl)-8,9-dihydro-1-methyl-8-[(4-morpholinyl)carbonyl]-4H,7H-cyclopenta[4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo [4,3-a]-[1,4]diazepin (Web 2170) oder das 6-(2-Chlorphenyl)-8,9-dihydro-1-methyl-8-[dipropylaminocarbonyl]-4H,7H-cyclopenta[4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Web 2347) sowie der in den oben genannten Europaanmeldungen hervorgehobenen Verbindungen.

Die gemäß der Erfindung einsetzbaren Anticholinergika sind aus dem Stand der Technik bekannt, so zum Beispiel Atrovent, Oxident, Tigloidin, Octamylamin, Fubrogonium iodide, Dibulinesulfat, Hyoscine hydrobromide, Homatropine hydrobromide, Hyoscineaminoxid, Amphiolin, Hyoscyamine, Atropine oxide, Phenglutarimid, Eucatropine, Homatropine methylbromide, Octatropine methylbromide, Methdilazine, Heteronium bromide, Hyoscine methobromide, Thiozinaniummethylsulfat, Pentapiperide, Caramipheniumchlorid, Thihexinolmethylbromid, Hexasoniumjodid, Oxysoniumjodid, Piperphenidol, Amprotropin, Troxypyrroliumtosilat, Oxyphenhydrazoniumbromid, Penthienate-methobromide, Dimevamide, Fencarbamide, Dicarfen, Antiparkin, Naltropin, Aprobit, Cycrimine, Procyclidine, Glycopyrronium bromide, Barbetonii iodidum, Camylofin, Mepiperphenidol, Barespan, DICYCLOVERINE, Diphenethyl-nicotinamide, Metixen, Aminocarbofluorene, Triclazat, Prindinol, Diphemanil, Tifenamil, Benactyzine, Difemerine, Lachesine, Ambutonibromide, Emeprium bromide, Promandeline-263, Oxycipin, Endobenzylbromid, Dipipoverine, Trihexyphenidyl, Metacaraphen, Hexapyrronium bromide Tricyclamol, Hexocyclium metilsulfate, Dihexyverine, Piperidolate, Pepethanat, Benaprizine, Despasmin, Poldinmetilsulfat, Mepenzolate bromide, Parapenzolat, Methantheliniumbromid, Triperiden, Methylbenactyzii bromidum, Prampinmethylnitrat, Oxypyrrolonium-bromid, Fluoxyphenoniumbromid, Oxyphenoniumbromid, Trihexethylchlorid, Tropirin, Tropacine, Etybenzatropine Clidinium bromide, Acemydrite, Prifiniumbromid, Diprofene, Anacolin, Pipenzolate bromide, Oxybutynin, Mespenal, Benzomethamin, Decitropine, Benzetamide, Dextetamide, SCH-221, Ethphenal, Propantheline, Buzepide metiodide, Isopropamide iodide, Meletimide, Deptropinmethobromid, Alin "Dr. Lazar", Hemicholiniumbromid, Tropodifen, Atropinoctylbromid, Bentipimine, Xenytropium-bromide, Fentonium bromide, Salfluerin, Domazoline, Hyoscyaminmethylbromid, Elucaine, Ritropyrroloniumbromid, Elantrine, Pitofenon, Zepastin, Droclidinium Bromide, Noliniumbromid, Anisodamine, Ipragratine, Cimetropium Bromide, Levodopa, Dispan-compositum, Butetamide, Tropicamin, Cyclopentolate, Atromepine, Proglumide, Atropine methonitrate, Mecloxamine, Quinidine, Butinoline, Terodiline, Alverine, Oxyphencyclimine, Sultroponium, Benzatropine, Pramiverine, Biperiden, Benxilonium bromide, Bevonium metilsulfate, Ciclonium bromide, Deptropine, Trosipium-chloride, Chlorbenzoxamine, Timepidiumbromide, Amixettrine, Rociverine, Trantelinium Bromid, Ethylpipethanate Bromide, Butropium Bromide, Tiopramide, Oxitropium Bromide, Bornaprine.

Üblicherweise wird die erfindungsgemäße Kombination gleichzeitig in einer gemeinsamen Formulierung inhalativ, beispielsweise als Dosieraerosol, verabreicht.

Unter gleichzeitiger Gabe ist aber auch die Applikation in zeitlichem Zusammenhang in getrennten Formulierungen zu verstehen. Während das Anticholinergikum fast ausschließlich in einer inhalierbaren Formulierung

angewendet wird, kann der PAF-Antagonist oral oder parenteral als Zäpfchen verabreicht werden. Die PAF-Antagonisten liegen hierbei als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, z. B. in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffes bestehen, wie z. B. Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien usw.

Eine wirksame orale Einzeldosis des PAF-Antagonisten Web 2086 beträgt zwischen 40 und 2000 mg, bevorzugt 80–150 mg, besonders bevorzugt 90–120 mg. Die Einzeldosen anderer PAF-Antagonisten stufen sich im allgemeinen im Vergleich zu dieser Verbindung entsprechend ihrer relativen PAF-Rezeptorbindungsaffinitäten ab. Verbindungen mit einer höheren Rezeptoraffinität als (I) erfordern eine geringere therapeutische Dosis.

Beispiele für galenische Zubereitungen des PAF-Antagonisten sind im folgenden aufgeführt:

#### Beispiel 1

Tabletten, enthaltend 80 mg Substanz

##### Zusammensetzung

Wirkstoff	80,0 mg
Maisstärke	57,0 mg
Milchzucker	48,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	190,0 mg

##### Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Mischung wird durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gedrückt und bei ca. 45°C getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb mit 1,0 mm-Maschenweite geschlagen und mit Magnesiumstearat vermischt. Die fertige Mischung preßt man auf einer Tablettenpresse mit Stempeln von 7 mm Durchmesser, die mit einer Teilerbe versehen sind, zu Tabletten.

Tablettengewicht: 190 mg.

#### Beispiel 2

Dragées, enthaltend 50 mg Substanz

##### Zusammensetzung

Wirkstoff	50,0 mg
Maisstärke	41,5 mg
Milchzucker	30,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,0 mg
Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
	125,0 mg

##### Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

Dragéegewicht: 175 mg.

#### Beispiel 3

Tabletten, enthaltend 50 mg Substanz

##### Zusammensetzung

Wirkstoff	50,0 mg
Calciumphosphat	70,0 mg
Milchzucker	40,0 mg
Maisstärke	35,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,5 mg

Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	200,0 mg

## Herstellung

Die Substanz, Calciumphosphat, Milchzucker und Maisstärke werden mit einer wässrigen Polyvinylpyrrolidonlösung gleichmäßig befeuchtet. Die Masse wird durch ein Sieb mit 2 mm Maschenweite gegeben, im Umluft-trockenschrank bei 50°C getrocknet und erneut gesiebt. Nach Zumischen des Schmiermittels wird das Granulat auf einer Tablettiermaschine gepreßt.

## Beispiel 4

Kapseln, enthaltend 50 mg Substanz

## Zusammensetzung

Wirkstoff	50,0 mg
Maisstärke	268,5 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	320,0 mg

## Herstellung

Substanz und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine kapseln Größe 1 abgefüllt.

## Beispiel 5

Suppositorien, enthaltend 50 mg Substanz

## Zusammensetzung

Wirkstoff	50,0 mg
Adeps solidus	<u>1650,0 mg</u>
	1700,0 mg

## Herstellung

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

## Beispiel 6

Orale Suspension, enthaltend 50 mg Substanz pro 5 ml

## Zusammensetzung

Wirkstoff	50 mg
Hydroxyethylcellulose	50 mg
Sorbinsäure	5 mg
Sorbit 70%ig	600 mg
Glycerin	200 mg
Aroma	15 mg
Wasser ad	5 ml

## Herstellung

Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethylcellulose gelöst. Nach Zugabe von Sorbitlösung und Glycerin wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur werden Sorbinsäure, Aroma und Substanz zugegeben. Zur Entlüftung der Suspension wird unter Rühren evakuiert.

Beispiele für inhalierbare Formulierungen sind:

## 1. Inhalationsaerosol

## Zusammensetzung

5	Kombination nach Anspruch 1	1,00 Gew.-Teile
	Sojalecithin	0,20 Gew.-Teile
	verflüssigte Treibgas Mischung (Frigene 11, 12 und 114) ad	100,00 Gew.-Teile

- 10 Die Zubereitung wird in Aerosolbehälter mit Dosierventil abgefüllt. Das Ventil ist so ausgelegt, daß die Einzeldosis 5 mg Wirkstoffkombination enthält.

## 2. Dosieraerosol

15	Wirkstoffkombination gemäß der Erfindung	0,005 Gew.-Teile
	Sorbitantriöleat	0,1 Gew.-Teile
	Monofluortrichlormethan und Difluordichlormethan 2 : 3 ad	100,00 Gew.-Teile

- 20 Die Suspension wird in einen üblichen Aerosolbehälter mit Dosierventil gefüllt. Pro Betätigung werden vorzugsweise 50 µl Suspension abgegeben. Die Wirkstoffkombination kann gewünschtenfalls auch höher dosiert werden (z. B. 0,02 Gew.-%).

## Methoden und Ergebnisse

- 25 1. Kombination eines Anticholinergikum (Atrovent) mit einem PAF-Antagonisten im Modell der Antigen-induzierten Letalität an passiv sensibilisierten Mäusen.

- 30 Weibliche Balbc Mäuse (21–25 g) wurden 24 Std. vor Antigen/Ovalbumin Provokation passiv mit einem heterologen Serum von Kaninchen zu 1 ml/kg i.p. sensibilisiert. Propranolol (zur Verstärkung der anaphylaktischen Reaktion, und Ausschaltung adrenerger Kompensationsreflexe) wurde zu 0,1 mg/kg i.p. 15 Min. vor OA, Atrovent und/oder WEB 2170 10 Min. vor OA i.v. injiziert. Die Letalitätsrate nach OA Provokation wurde zu den Zeitpunkten 30 Min. und 60 Min. ausgewertet.

## Lethalität nach 30 Min. nach 60 Min.

35	<u>Atrovent 0,1 mg/kg i.v.</u>		
40	Propranolol 0,1 mg/kg i.p.	7/10	8/10
	OA 100 mg/kg i.v.		
45	<u>WEB 2170 3 mg/kg i.v.</u>		
	Propranolol 0,2 mg/kg i.p.	6/10	7/10
	OA 100 mg/kg i.v.		
50	<u>Atrovent 0,1 mg/kg +</u>		
	<u>WEB 2170 mg/kg i.v.</u>		
55	Propranolol 0,1 mg/kg i.p.	0/10	0/10
	OA 100 mg/kg i.v.		

- 60 Zusammenfassend zeigte die Kombination Atrovent + WEB 2170 in den gewählten Dosierungen überraschenderweise eine überadditive (wenn nicht synergistische) Wirkung gegen die Antigen-induzierte Letalität an passiv sensibilisierten Mäusen.

2. Verschiebung der DWK (Dosis-Wirkungs-Kurve) eines PAF-Antagonisten gegen die PAF-induzierte Bronchokonstriktion in Gegenwart eines Anticholinergikum.

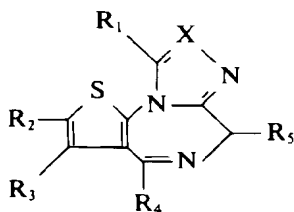
- 65 Nüchterne Meerschweinchen (Pirbright white, Ivanovas) wurden mit Urethan narkotisiert und eine Trachealkanüle (Messung des Peak-Atemflusses als Maß für den Atemwegswiderstand) sowie Kanülen in die V. jugularis (i.v. Application) sowie A. carotis (Aufzeichnung des Blutdruckes) implantiert. Die Abnahme des max. Atemflusses und deren Hemmung wurden zum Zeitpunkt der max. Änderung (in den ersten Minuten) ausgewertet. Das

Protokoll war wie folgt: WEB 2086 (Dosierungsbereich 0,001 mg/kg—0,1 mg/kg i.v.) wurde mit oder ohne Atropin (0,1 mg/kg i.v.) 10 Min. vor, Acetylcholin, Ach 0,02 mg/kg i.v.) 5 Min. vor PAF (100 µg/kg i.v.) verabreicht.

Die DWK für WEB 2086 gegen PAF-induzierte Bronchokonstriktion wurde in Gegenwart des Anticholinergikum Atropin (0,1 mg/kg i.v.) tendenziell nach links verschoben (siehe Abb.). Dies stützt den Anspruch, daß Anticholinergika, obwohl sie nachgewiesenermaßen nicht direkt gegen PAF wirken, in vivo überraschenderweise die Dosis eines PAF-Antagonisten vermindern mögen, die notwendig ist, um die PAF-induzierten Bronchokonstriktion zu hemmen. Von daher erscheint die Kombination eines Anticholinergikum mit einem PAF-Antagonisten zur Therapie von chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (Asthma bronchiale, Bronchitis) sinnvoll.

#### Patentansprüche

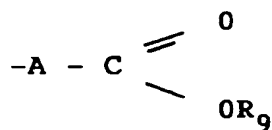
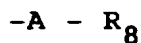
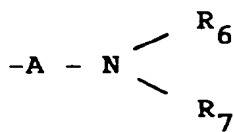
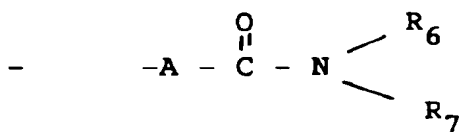
1. Verwendung von PAF-Antagonisten und Anticholinergika zur Behandlung des Asthmabronchiale.
2. Verwendung von PAF-Antagonisten hetrazepinoider Struktur in Kombination mit Anticholinergika zur therapeutischen Behandlung des Asthmabronchiale.
3. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der PAF-Antagonist die allgemeinen Formeln



worin

R<sub>1</sub> Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl, die gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann, ein Cyclopropylgruppe, eine Cyclobutylgruppe, eine Cyclopentylgruppe, eine Cyclohexylgruppe, Halogen, bevorzugt Chlor und Brom;

R<sub>2</sub> einen Rest der Formel



worin A eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit n Kohlenstoffatomen, wobei n eine der Zahlen 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8

R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Phenyl, substituiertes Phenyl, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 10 — bevorzugt 1—4 — Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Phenyl, substituiertes Phenyl, Amino, substituiertes Amino, C<sub>1</sub> bis C<sub>8</sub>-bevorzugt C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>-Alkoxy substituiert sein kann;

R<sub>6</sub> oder R<sub>7</sub> ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierter, gesättigter oder ungesättigter über ein Kohlenstoffatom oder Stickstoff

gebundener 5-, 6- oder 7-gliedriger heterocyclischer Ring;  
oder

R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierten 5-, 6- oder 7-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei jedes weitere Stickstoffatom durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl, substituiert sein kann;

R<sub>8</sub> Phenyl, substituiertes Phenyl;

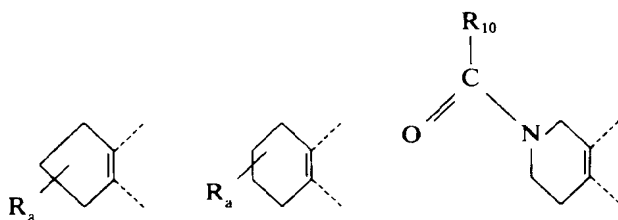
R<sub>9</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl;

R<sub>3</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl;

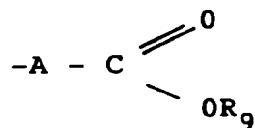
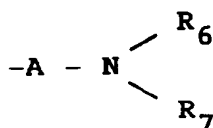
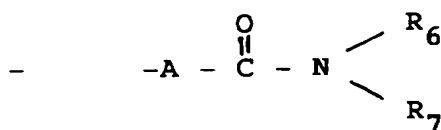
R<sub>4</sub> Phenyl, wobei der Phenylring ein- oder mehrfach, bevorzugt Halogen, Nitro und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann;

R<sub>5</sub> Wasserstoff, Hydroxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl, gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert oder

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> bilden zusammen einen ankondensierten fünf- oder sechsgliedrigen Ring der Formel



worin R<sub>a</sub> einen Rest der Formel



worin A, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> die zuvor genannte Bedeutung aufweisen und

R<sub>10</sub> C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl oder Cyclopropyl,

R<sub>4</sub> Phenyl, wobei der Phenylring ein- oder mehrfach, bevorzugt Halogen, Nitro und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann;

R<sub>5</sub> Wasserstoff, Hydroxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl, gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert bedeutet

und X Stickstoff oder CH bedeuten können, aufweist.

4. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel nach Anspruch 3 worin

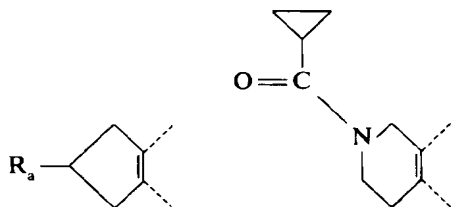
$R_1$  = Methyl

$R_2$  =  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CONR}_6\text{R}_7$

$R_2$  =  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_6\text{R}_7$

$R_2$  =  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{-iso-Butyl}$

$R_3$  = Wasserstoff,  $R_5$  = Methyl oder Wasserstoff  $R_2$  und  $R_3$  zusammen



mit

$R_a$  =  $\text{CONR}_6\text{R}_7$  besonders bevorzugt ist  $R_6/R_7$  =  $\text{C}_3\text{H}_7$  oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen Morpholinorest bedeuten.

$R_5$  = Wasserstoff, oder Methyl,  $X$  = N

$R_4$  = ortho Chlorphenyl.

5. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der PAF-Antagonist ein Derivat eines Thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepins, eines Cyclopenta[4,5]thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepins ist oder eines 2,3,4,5-Tetrahydro-8H-pyrido-[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepins ist.

6. Verwendung nach Anspruch 1—3, dadurch gekennzeichnet, daß als PAF-Antagonist WEB 2086 oder WEB 2170 verwendet wird.

7. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, daß als PAF-Antagonist Y 20 411, Y 24 180, RO 24 4736, E 6123, BN 50 730, BN 50 739 oder BN 50 726 verwendet wird.

8. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als PAF-Antagonist Alprazolam, BN 50.730, BN — 50.727, BN — 50.766, BN — 54.068, BN — 50.739, BN — 50.726, BN 52.022, BN — 52.021, BN — 52.020, BN — 52.025, BN — 52.115, BN — 52.111, BN — 52.023, BN — 52.024, BN — 50.580, BN — 50.585, Brotizolam, CV 6209, CN — 3988, Dilthiazem, E — 6123, E — 5880, F — 1850, FR — 49.175, FR — 90.0452, FR — 10.6969, Kadsurenol, L — 653.150, L — 668.750, L — 652.731, L — 659.989, LG — 50.643, MK — 287, ONO — 6240, PCA — 4248, R — 74.654, RN — 70.727, RO — 244.736, RO — 19 3704, RP — 55.778, RP — 59.227, RP — 55 270, RP — 48 740, RP — 52 770, RU — 45 703, Sch — 37.370, SDZ — 64.412, SM — 10.661, SRI — 63.675, SRI — 441, SRI — 63 119, SRI — 63 072, TCV — 309, Triazolam, UK — 74.505, UR — 10.324, UR — 11.353, Y — 24.180, Y — 20.411, YM — 461, YM 264 verwendet wird.

9. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Anticholinergikum aus der Gruppe Atrovent, Oxident, Tigloidin, Octamylamin, Fubrogonium iodide, Dibulinesulfat, Hyoscine hydrobromide, Homatropine hydrobromide, Hyoscinaminoxid, Amphiolen, Hyoscyamine, Atropine oxide, Phenylglutarimid, Eucatropine, Homatropine methylbromide, Octatropine methylbromide, Methdilazine, Heteronium bromide, Hyoscine methobromide, Thiozinammethylsulfat, Pentapiperide, Caramipheniumchlorid, Thihexinolmethylbromid, Hexasoniumjodid, Oxysoniumjodid, Piperphenidol, Amprotropin, Troxypyrroliumtosilat, Oxyphenhydrazoniumbromid, Penthienate-methobromide, Dimevamide, Fencarbamide, Dicarfen, Antiparkin, Naltropin, Aprobit, Cycrimine, Procyclidine, Glycopyrronium bromide, Barbetonii iodidum, Camylofin, Mepiperphenidol, Barespan, DICYCLOVERINE, Diphenethyl-nicotinamide, Metixen, Aminocarbofluorene, Triclatat, Pridinol, Diphemanyl, Tifenamil, Benactyzine, Difemerine, Lachesine, Ambutoniumbromide, Emeprium bromide, Promandeline-263, Oxycipin, Endobenzylbromid, Dipiproverine, Trihexyphenidyl, Metacaraphen, Hexapyrronium bromide Tricyclamol, Hexocyclium metilsulfate, Dihexyverine, Piperidolate, Pepethanat, Benaprizine, Despasmin, Poldinmetilsulfat, Mepenzolate bromide, Parapenzolat, Methanetheliniumbromid, Triperiden, Methylbenactyzii bromidum, Prampinmethylnitrat, Oxypyrroonium-bromid, Fluoxyphenoniumbromid, Oxyphenoniumbromid, Trihexethylchlorid, Tropirin, Tropacine, Etybenzatropine Clidinium bromide, Acemydrite, Prifiniumbromid, Diprofene, Anacolin, Pipenzolate bromide, Oxybutynin, Mespenal, Benzomethamin, Decitropine, Benzetimide, Dextetimide, SCH-221, Ethpenal, Propantheline, Buzepide metiodide, Isopropamide iodide, Meletimide, Deptropinmethobromid, Alin "Dr. Lazar", Hemicholiniumbromid, Tropodifen, Atropinoctylbromid, Bentipimine, Xenytropium-bromide, Fentonium bromide, Salfluverin, Domazoline, Hyoscyaminmethylbromid, Elucaine, Ritropyrrooniumbromid, Elantrine, Pitofenon, Zepastin, Droclidinium Bromide, Noliniumbromid, Anisodamine, Ipragratine, Cimetropium Bromide, Levodopa, Dispan-compositum, Butetamate, Tropicamin, Cyclopentolate, Atromepine, Proglumide, Atropine methonitrate, Mecloxadine, Quinidine, Butinoline, Terodiline, Alverine, Oxyphencyclimi-

ne, Sultroponium, Benzatropine, Pramiverine, Biperiden, Benxilonium bromide, Bevonium metilsulfate, Ciclonium bromide, Deptropine, Trosipium-chloride, Chlorbenzoxamine, Timepidiumbromide, Amixetrine, Rociverine, Trantelinium Bromid, Ethylpipethanate Bromide, Butropium Bromide, Tiopramide, Oxitropium Bromide, Bornaprine. ausgewählt ist.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend einen PAF-Antagonisten und ein Anticholinergikum.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Anticholinergikum wie Anspruch 9 definiert ist.

---

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

---

- Leerseite -

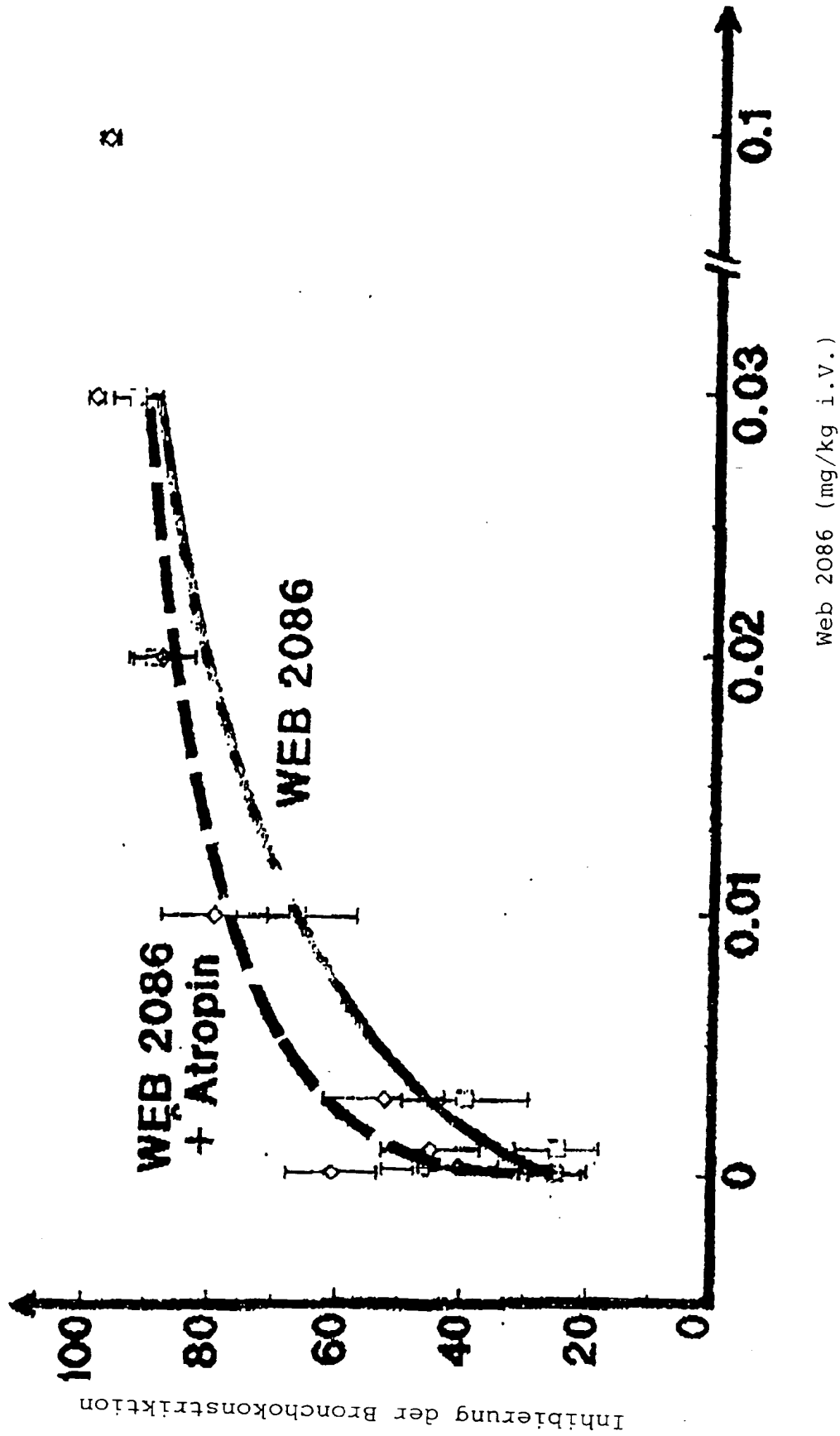


Abb.